

1,3-ジカルボニル化合物を求核剤とした触媒的不斉 Mannich 型反応の開発

著者	笹本 直樹
号	50
学位授与番号	3583
URL	http://hdl.handle.net/10097/37251

氏 名	さ さ も と な お き
授 与 学 位	名 笹 本 直 樹
学位授与年月日	博士 (工学)
学位授与の根拠法規	平成18年3月24日
研究科, 専攻の名称	学位規則第4条第1項
学 位 論 文 題 目	東北大学大学院工学研究科 (博士課程) 生物工学専攻
	1,3-ジカルボニル化合物を求核剤とした
	触媒的不斉 Mannich 型反応の開発
指 導 教 員	東北大学教授 袖岡 幹子
論 文 審 査 委 員	主査 東北大学教授 袖岡 幹子 東北大学教授 井上 祥雄
	東北大学教授 服部 徹太郎

第一章 序論

近年、医薬品開発の分野において含窒素化合物、特に光学活性体の重要性が高まってきている。生体内の受容体はキラルな環境にあるため、それぞれの化合物のエナンチオマーにより生理活性に差があることは驚くべき事ではない。このような背景から、医薬品は両エナンチオマーについて生理活性試験が必要とされているだけでなく、ラセミ体での供給から純粋な光学活性体を供給する事を推奨する「ラセミックスイッチ」と呼ばれる勧告がFDAによりなされている。そのような要求に応える事のできる、一方のエナンチオマーを効率的に得る手法として触媒的不斉合成が挙げられる。しかしながら、広い一般性を有する効率的な不斉合成反応の開発はまだ充分ではない。

このような現状に対して、筆者は含窒素化合物合成における最も重要な骨格形成反応の一つである Mannich 型反応に注目し、その触媒的不斉合成を検討する事とした。触媒的不斉 Mannich 型反応は精密有機化学における重要な課題であるだけでなく、医薬化学的な観点からも要請度の高い反応であると認識し、三年間にわたり研究を行ってきた。

第二章 β -ケトエステルを用いた触媒的不斉 Mannich 型反応の開発

第二章では、 β -ケトエステル(1)を直接用いた触媒的不斉 Mannich 型反応の開発に成功し、反応機構の議論も行った。これまでに報告されていた触媒的不斉 Mannich 型反応は、単純なケトンや、アルデヒドを求核剤としたものがほとんどであり、生理活性化合物に見られる重要な骨格である β -アミノ酸や、 β -ラクタムの骨格構築が可能となる β -ケトエステルを求核剤とした報告例は、研究を開始した時点では知られていなかった。そこで、有用な β -アミノカルボニル化合物の合成法として効率的な触媒的不斉 Mannich 型反応を開発することとした。筆者が研究を開始した後、1,3-ジカルボニル化合物を求核剤として用いる報告がなされたが、求電子剤であるイミンの基質一般性が全く示されておらず、わずか一種類の基質に制限された反応であった。そこで基質一般性の高い反応開発を行うという観点から種々検討を行った。その結果、キラルパラジウム錯体(2)を用いて、比較的高活性な α -イミノエステルのみならず、芳香族アルデヒド由来の *N*-Boc イミンなどに対しても高収率、高エナンチオ選択的に β -ケトエステル(1)の付加反応が進行することを見出した(eq. 1.)。これは、求電子剤であるイミンの一般性に優れた初めての β -ケトエステルの触媒的不斉 Mannich 型反応である。本反応では、非常に混雑した四級、三級連続不斉中心を有する高度に官能基化された β -アミノ酸誘導体(3)を得る事ができる。また、他の報告例と比較してみると、触媒量や反応時間の観点からみても触媒活性が高く、非常に高効率であることがわかる。様々な対照実験から、プロトン酸によるイミンの活性化(4)が重要な役割を果たしている事が示唆されている(Figure 1.)。詳細な検討の結果、本 Mannich 型反応では、2 由来のプロトン酸とキラルパラジウムエノラート(5)による二重活性化メカニズムにより効率的に反応が進行しているという知見を得る事ができ、以後の反応開発の基となった。

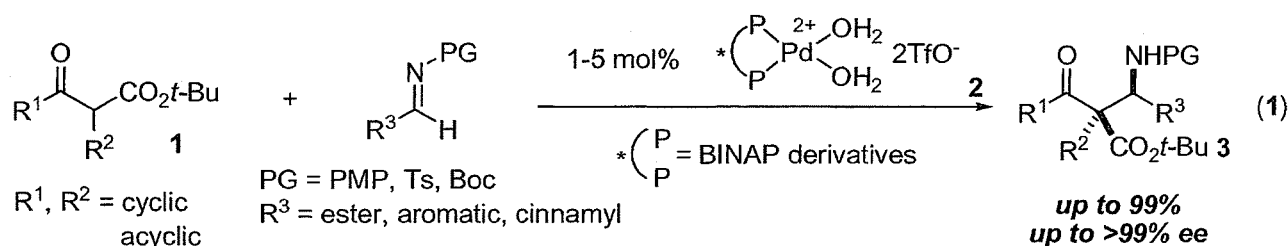
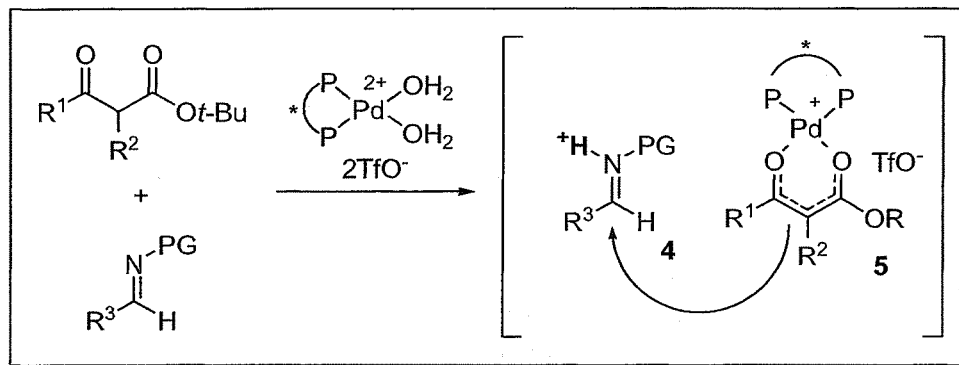
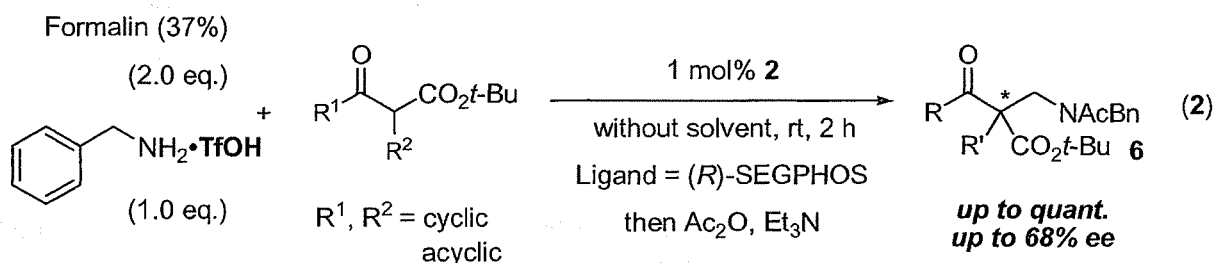


Figure 1.



第三章 β -ケトエステルを用いた触媒的不斉アミノメチル化反応の開発

第三章では、Mannich 反応の原点であるカルボニル化合物の不斉アミノメチル化反応を開発し、議論を行った。通常アミノメチル化反応は、非常に活性なイミニウムイオンを経由するために、求電子剤の不斉空間への固定が難しく、高いエナンチオ選択性で付加反応を行うことは困難であるとされていた。それを象徴するように、エナンチオ選択的な触媒的不斉アミノメチル化反応の報告例は最近まで知られていなかった。報告された二例においても求核剤としてはケトンが用いられているだけであり、カルボン酸構造を導入できる β -ケトエステルとの反応は報告例がなかった。また多アルキル化のために、アミン源としてアンモニアや第一級アルキルアミンを用いることも未解決の課題であり、それら二つの課題を解決しようと考えた。まずホルマリン、ベンジルアミンを THF 中で混合した後、パラジウム錯体と β -ケトエステルを加える手順で反応を行ったが、目的物を得ることが困難であった。その理由としてアミンや生成物がパラジウム錯体に配位し、触媒が失活している事が考えられた。また、ベンジルアミンがケトンのカルボニル基を攻撃して生成したエナミンの副成も見られた。そこで、当研究室で得られていた知見を生かし、アミンそのものではなくアミンの塩を用いる反応系(eq. 2.)を考案した。塩を用いる事によりアルキルアミンの反応性を制御する事に成功し、わずか 1 mol%の触媒量で円滑に反応が進行し、高収率でアミノメチル化体(6)を得る事ができた。本反応系の開発により、これまでの求核剤、アミンの一般性を拡張し、高収率で β -ケトエステルを用いたアミノメチル化反応を達成できた。この反応は β -ケトエステルを用いた触媒的不斉アミノメチル化反応の最初の例である。

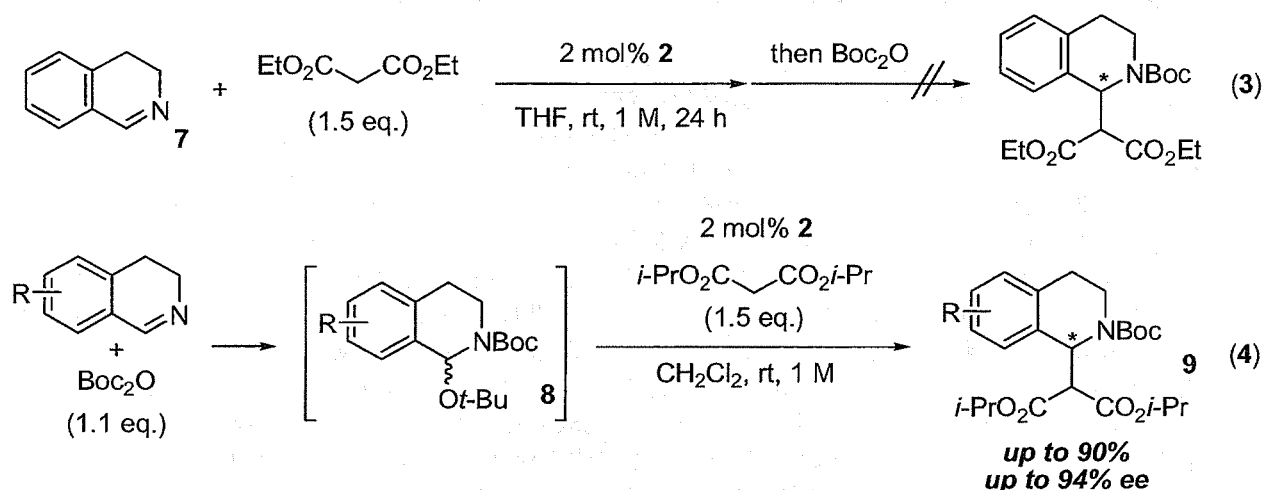


第四章 マロン酸エステルを用いた環状イミンに対する触媒的不斉付加反応の開発

第四章では、Mannich 型反応として未開拓な研究分野であった環状イミンに対する触媒的不斉付加反

応について検討し、これまでにない非常に穏やかな条件下において付加反応が高収率、高エナンチオ選択的に進行することを見出し、詳細に議論した。環状イミンに対する不斉付加反応で得られる化合物は、顕著な生理活性を有する光学活性アルカロイドに共通する骨格を有するにもかかわらず、触媒的不斉付加反応については、ごくわずかの報告しかなく、なされていなかった。その理由として環状イミンの低い反応性が挙げられる。検討の盛んな鎖状のイミンに窒素原子上には、電子吸引性基が置換していることが多いのに対し、環状イミンの場合はアルキル基で置換されているために、電子的な要因から反応性がかなり低いと予想される。また、構造上の特徴として鎖状のイミンとは逆に *Z* 体で固定されているために、鎖状イミンに対して効果的であったキラル Lewis 酸を用いるこれまでの方法論が単純には適用できないことも不斉反応の報告の少ない要因として考えられる。筆者はこの課題に対して、これまでの知見を基に種々反応条件の検討を行った。その結果、これまでにない穏和な条件下、マロン酸エステルの環状イミンに対する直接的な触媒的不斉付加反応を見出す事に成功した。

3,4-ジヒドロイソキノリン(7)をモデル基質とし、ジエチルマロネートを 1.5 当量、2 mol% の **2** 存在下、室温で 24 時間撹拌した。その後、生成物の捕捉のために Boc₂O を加えたが、目的物を全く得ることができなかった(eq. 3)。これは、生成物の二級アルキルアミン、もしくはイミンがパラジウム錯体と親和性が高いために、触媒を失活させてしまったためと考えた。そこでパラジウム錯体の失活を防ぐ目的で、反応系中に Boc₂O を共存させる実験手順へと変更を行った。ジヒドロイソキノリン(7)と Boc₂O を室温で 30 分間撹拌した後、マロネートとパラジウム錯体を加えるという手順にしたところ、目的とする反応がスムーズに進行する事を見出した。反応の観察により、ジヒドロイソキノリンと Boc₂O を混合した際に Boc 基によるアシル化にともない *N,O*-アセタール(8)が中間体として生成していることがわかった。8 はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離可能であり、¹H-NMR, MS から同定している。



この *N,O*-アセタール(8)はパラジウムアクア錯体(2)由来の触媒量のプロトン酸により非常に効率的に活性化され、2 mol% の **2** 存在下、ジイソプロピルマロネートを求核剤として用いたところ対応する付加体(9)を高収率(~90 %)、高いエナンチオ選択性(~94% ee)で得る事ができた(eq. 4.)。この反応は、これまでにない非常に穏和かつ高エナンチオ選択的な反応であり、先例と比較しても原子効率、反応性共に高い。今後は、光学活性テトラヒドロβカルボリンや、ピロリジン誘導体を与える反応系への応用など、さらなる一般性の拡大が期待される。

第五章 総括

以上から本論文をまとめる。筆者は、エノラート等価体のイミン類への付加反応である Mannich 型反応について検討を行い、基質一般性の向上(第二章)や反応制御が困難な系への適応範囲の拡大(第三章)、また低活性な基質に対する新規活性化法の発見(第四章)を達成する事ができた。これらの反応はいずれも重要度が高く、光学活性含窒素化合物の効率的な新合成法となり得る。今後も本研究において確立された酸-塩基触媒による求電子剤と求核剤の二重活性化コンセプトにより、これまで困難とされてきた化合物に対する触媒的不斉付加反応の開発が期待される。

論文審査結果の要旨

光学活性化合物の重要性は年々高まっており、その効率の良い合成法の開発は有機合成化学の重要なテーマである。環境調和性やアトムエコノミーの観点から、優れた不斉触媒反応が求められている。特に骨格構築に有用な実用的な触媒的不斉炭素-炭素結合反応の開発は、極めて重要である。なかでも医薬や農薬として重要な含窒素化合物の不斉合成法の開発は強く求められているにもかかわらずその困難さから優れた反応がごく限られていた。

本論文は、含窒素化合物の合成に有用な、パラジウム触媒を用いた新規不斉 Mannich 型反応の開発を行った結果についてまとめたものである。

本論文は全編 5 章より構成されている。

第 1 章は序論であり、本研究の背景として含窒素化合物の有用性、不斉合成の意義、キラルパラジウム錯体とパラジウムエノラートについて述べている。

第 2 章では、 β -ケトエステルを用いた触媒的不斉 Mannich 型反応について述べている。 β -ケトエステルのイミンへの不斉付加反応は未開拓な分野であったが、本研究では、パラジウムアクア錯体を触媒として用いることにより、活性なイミノ酢酸エステル型の基質に限らず、トシル基あるいは Boc 基で置換された芳香族イミンを含む多様なイミンに適用可能で、高収率、高エナンチオ選択的な触媒反応の開発に成功している。反応機構に関しても、ユニークな二重活性化メカニズムによる反応であることを示している。

第 3 章では、 β -ケトエステルの触媒的不斉アミノメチル化反応について述べている。第 2 章で述べた不斉触媒が、通常は反応の制御が極めて難しい、ホルムアルデヒドと 1 級アミンに由来するイミニウム塩への不斉付加反応にも適用可能であり、高収率かつ比較的高い選択性でアミノメチル化体が得られる事を示している。本反応においては、アミンの望まない反応性を塩にすることによって制御している。

第 4 章では、環状イミンに対するマロン酸誘導体の触媒的不斉付加反応について述べている。電子吸引性の置換基で活性化されていない環状イミンの反応は、第 2 章で用いた触媒と反応条件を用いても進行しない。しかし、環状イミンから容易に系中で調製可能で、かつ安定で取り扱い易い、窒素上が Boc 基のような保護基で置換された N, O-アセタールを基質として用いることにより、反応が高収率、高選択的に進行する事を見出している。本反応は、さまざまな含窒素生理活性物質の合成に有用な新しい方法論となりうると考えられ、さらにパラジウム触媒を用いる触媒的不斉 Mannich 型反応の適用範囲を大きく広げたという点でも高く評価できる。

第 5 章は総括である。

以上要するに本論文は、パラジウムアクア錯体触媒を用いる、非常に幅広い系に適用可能で高選択的な不斉 Mannich 型反応の開発に成功しており、不斉触媒反応分野の進展に重要な寄与が期待され、また、医薬候補化合物など光学活性含窒素化合物の合成にも用いることが可能な反応であることから、学問的な基礎化学研究のみならず社会的にも寄与するところが少なくない。

よって、本論文は博士(工学)の学位論文として合格と認める。